

PDTA CANCRO DEL PANCREAS

Sommario

1	Premessa	2
2	Scopo e campo di applicazione	2
3	Terminologia e acronimi	2
4	Criteri di ingresso	3
5	Criteri di uscita	3
6	Ricognizione dell'esistente	3
6.1.	Punti di accesso al percorso	4
6.2.	Stadiazione	4
7	Fasi del PDTA	19
8	Revisione del PDTA e indicatori	20
9	Destinatari, distribuzione ed accessibilità	20
10	Documenti di riferimento	20
11	Specifiche attuale revisione	22

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

1 Premessa

In Italia e nella Regione Friuli Venezia Giulia i pazienti con tumori del pancreas nel periodo 2015-2017 sono quelli con la più bassa sopravvivenza netta (escluse cause diverse dal tumore) a 5 anni dalla diagnosi intorno al 10% sia per gli uomini che per le donne. Miglioramenti sono emersi per i tumori del pancreas, sia a 1 che a 5 anni dalla diagnosi: a 1 anno, dal 17% nel periodo 1995-1999 al 36% negli uomini e dal 20% al 41% nelle donne; a 5 anni dalla diagnosi, dal 5% al 10% negli uomini, e dal 4% al 10% nelle donne.

I dati sulla sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi nel periodo 2015-2017 non mostrano sostanziali differenze geografiche.

In Friuli Venezia Giulia nel periodo 2015-2019 sono state effettuate 1789 nuove diagnosi di tumori del pancreas (circa 350 all'anno), in media 29 casi ogni 100.000 uomini e 30 ogni 100.000 donne all'anno (tassi grezzi, 25 e 20 se standardizzati per età). L'età media è di 73 anni per gli uomini e 77 anni per le donne. Come per il resto d'Italia, l'incidenza del tumore del pancreas è in leggero aumento in entrambi i sessi: +0,5% l'anno dal 2010 al 2019 per gli uomini e +1,3% l'anno per le donne.

Complessivamente al 1° gennaio 2022 si stima vivessero in Friuli Venezia Giulia 269 uomini e 247 donne con una diagnosi pregressa di tumori dello pancreas, meno del 20% diagnosticati da oltre 10 anni.

In Italia si stimano 14.300 nuove diagnosi di tumori del pancreas ogni anno, 12.900 decessi e sono 21.200 le persone che vivono dopo una diagnosi di questo tumore.

Il fumo di sigaretta è il fattore di rischio maggiormente associato alla probabilità di sviluppare un carcinoma pancreatico. Altri fattori di rischio sono rappresentati dall'obesità, dalla ridotta attività fisica, dall'elevato consumo di alcol e di grassi saturi, e dalla scarsa assunzione di verdure e frutta fresca. Tra le patologie d'organo sono considerate condizioni di rischio la pancreatite cronica, il diabete mellito e la pregressa gastrectomia. Una storia familiare viene rilevata fino al 10% dei pazienti ed in alcuni casi rientra nel contesto di sindromi quali la sindrome di Peutz-Jeghers, la sindrome familiare con nevi atipici multipli e melanoma, la mutazione germline del gene BRCA2, la pancreatite ereditaria e la sindrome di Lynch. La presenza di varianti dei loci genomici dei gruppi sanguigni ABO (in particolare nei gruppi non O) è stata correlata ad una maggiore tendenza a sviluppare tumori pancreatici.

2 Scopo e campo di applicazione

Lo scopo del documento di consenso è quello di definire il PDTA per le neoplasie maligne del pancreas esocrino e uniformare il comportamento dei professionisti relativamente alla presa in carico delle persone affette dalla malattia, garantendo equità di accesso alle cure, diagnosi, definizione del piano terapeutico e follow-up ai pazienti e ottimizzando l'uso delle risorse.

L'obiettivo è quello di assicurare il massimo grado di appropriatezza degli interventi e delle prestazioni sanitarie, minimizzando il grado di variabilità nelle decisioni cliniche legato, sia alla carenza di conoscenze che alla soggettività, nella definizione delle strategie assistenziali.

Come tutti gli strumenti di indirizzo il presente documento, seppur condiviso tra gli specialisti del settore, non può prevedere la molteplicità delle sfumature cliniche che caratterizzano la patologia e nemmeno sostituire la responsabilità del medico ma deve essere utilizzato quale strumento di supporto e di indirizzo per la pratica clinica. Il documento riporta la pianificazione e la sequenza logica e cronologica degli interventi diagnostici e terapeutici utili per l'inquadramento della patologia così come indicato nelle LG Nazionali e internazionali prese a riferimento per la stesura dello stesso.

3 Terminologia e acronimi

Acronimo	Definizione
IRCCS	Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

MMG	Medico di Medicina Generale
PS	Performance Status
CT	Chemioterapia
RT	Radioterapia
CT/RT	Chemioradioterapia
OS	Overall Survival
DFS	Disease Free Survival
MFS	Metastasis Free Survival
ERCP	Colangio-pancreatografia retrograda endoscopia
EUS	Ecoendoscopia

4 Criteri di ingresso

Tutti i casi di pazienti con precancerosi e cancro del pancreas afferenti al CRO.

5 Criteri di uscita

Impossibilità al follow-up, grave morbidità, decesso.

6 Ricognizione dell'esistente

Il PDTA rappresenta lo strumento per la standardizzazione e la verifica dell'integrazione dei vari processi assistenziali e di ricerca traslazionale.

L'organizzazione del PDTA delle neoplasie maligne del pancreas esocrino presso il Centro di Riferimento Oncologico CRO-IRCCS di Aviano comprende i processi che vanno dalla diagnosi precoce, alla stadiazione e alla terapia in un concetto unitario che prevede anche la ricerca traslazionale come da legge istitutiva dell'IRCCS. L'organizzazione prevede che la persona con diagnosi di tumore del pancreas venga posta al centro del lavoro multidisciplinare da parte dei diversi specialisti. Durante l'intero percorso diagnostico-terapeutico e nella successiva fase di follow-up la persona assistita viene presa in carico dal Gruppo di lavoro che mantiene un costante flusso di informazioni con il Medico di Medicina Generale (MMG). In questa ottica viene anche offerta al MMG la possibilità di partecipare al meeting multidisciplinare. Massima attenzione viene posta agli aspetti di "umanizzazione" dell'intero percorso mediante monitoraggio della qualità di vita ed assistenza psicologica. Particolare cura viene rivolta alla razionalizzazione temporale e logistica di visite ed esami di stadiazione, ristadiazione post-trattamento e preoperatori. A tal fine è disponibile una figura professionale con funzione di "facilitatore" dei vari processi. Sul versante diagnostico l'integrazione di moderne metodiche di "imaging" consente di effettuare una stadiazione particolarmente accurata con la possibilità di eseguire trattamenti sempre più personalizzati. Un comprovato vantaggio per la persona che si rivolge ad un Istituto Nazionale Tumori è rappresentato dall'opportunità di partecipare a studi traslazionali e clinici nei quali si ha accesso a nuovi tipi di diagnostica e trattamento, potenzialmente più efficaci di quelli standard tradizionali. Inoltre, l'analisi delle caratteristiche biologiche del tumore e genetiche del paziente consente di effettuare terapie particolarmente mirate. A questo fine è attiva presso il CRO una Biobanca certificata nella quale vengono conservati campioni di tessuti biologici dei pazienti che possono venire utilizzati anche per analisi successive finalizzate all'identificazione di nuovi marcatori e bersagli molecolari per terapie innovative.

La gestione dei casi di neoplasia pancreaticata è discussa dal gruppo di lavoro multidisciplinare CRO (MDT-CRO) che include le seguenti figure:

- Chirurghi dedicati alla patologia
- Gastroenterologi dedicati alla patologia

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

- Oncologi Medici dedicati alla patologia
- Oncologi Radioterapisti dedicati alla patologia
- Radiologo (interventista)
- Medico Nucleare
- Patologo
 - Biologi Molecolari
 - Un pool infermieristico multidisciplinare dedicato (supporto assistenziale)
 - Un Case-Manager del MDT
 - Una Segreteria del MDT
 - Un Data-Manager dell'Ufficio Trials Clinici.

Collaborazioni aggiuntive

- Specialista di cure palliative
- Psicologo
- Epidemiologo-biostatista
- Medici di Medicina Generale (MMG)
- Rappresentante dei pazienti

6.1. Punti di accesso al percorso

Medico Medicina Generale

Medico di altra Struttura Ospedaliera

Consulto Occasionale

Centro Unico Di Prenotazione (CUP)

6.2. Stadiazione

Gli esami da considerare sono:

- Esami bioumorali con Ca 19-9
- TC torace-addome addome con e senza MDC
- RM e Colangiogrammi
- Ecoendoscopia +/- FNA FNB.

È necessario essere consapevoli di risultati falsi negativi del CA19-9 sierico in pazienti con fenotipo Lewis negativo (5%–10% della popolazione generale); falsa positività in caso di colestasi, diabete mellito, pancreatite cronica, cirrosi o altri tumori.

TCMD. La TCMD toraco-addomino-pelvica con sezioni sottili e MDC è la modalità di imaging di scelta per la stadiazione iniziale, la valutazione di resecabilità del tumore e discussione della gestione terapeutica del paziente.

Il rapporto MDCT standardizzato deve menzionare:

- dimensioni del tumore,
- aspetto prima e dopo l'iniezione del mezzo di contrasto,
- sede,
- presenza di restringimento e/o dilatazione a monte del dotto biliare e/o pancreatico,
- contatti con i vasi e
- diffusione extra-pancreatica controindicante l'intervento chirurgico.

La valutazione della resecabilità del tumore richiede una descrizione precisa del coinvolgimento arterioso e venoso da parte del tumore. L'imaging deve essere recente (<4 settimane) poiché il lungo intervallo tra imaging e

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

gestione è associato a un rischio più elevato di scoperta perioperatoria imprevista di metastasi in pazienti con un tumore presumibilmente resecabile.

RM. La RM con sequenze pesate in diffusione (DW) e colangiopancreatografiche è una sensibile e specifica come la TCMD per la diagnosi e la stadiazione del PDAC a livello addominale. Il valore aggiuntivo della risonanza magnetica è la caratterizzazione di lesioni pancreatiche isoattenuanti non o scarsamente visibili e lesioni epatiche piccole o indeterminate alla TCMD. Si raccomanda di eseguire una DW-MRI epatica nel workup preoperatorio di qualsiasi PDAC localizzato (resecabile, resecabile borderline o localmente avanzato dopo trattamento di induzione riuscito) per escludere metastasi epatiche infracentimetriche. La risonanza magnetica può evitare una laparotomia nel 12% dei pazienti con PDAC presumibilmente resecabile. I casi falsi positivi sono possibili ma non comuni (3,5%); la decisione di controindicare la resezione chirurgica o di ottenere prove istologiche dovrebbe essere discussa durante la riunione MTB.

Ecoendoscopia (EUS). Il ruolo principale dell'EUS è quello di consentire il campionamento del tessuto tumorale per l'analisi citologica o istologica. Può anche fornire preziose informazioni sull'estensione del tumore locoregionale. Le quattro indicazioni di EUS sono:

- forte sospetto di PDAC non visualizzato da altri esami di imaging, specialmente in caso di stenosi del dotto pancreatico principale;
- massa pancreaticata di natura incerta su MDCT e MRI (ad es. diagnosi differenziale con pancreatite autoimmune pseudo-tumorale [AIP]);
- la necessità di ottenere la conferma patologica del PDAC quando non esiste altro sito di più facile accesso; o
- quando è indicata la colangiopancreatografia retrograda endoscopica (ERCP) per eseguire una procedura di drenaggio biliare. L'EUS può utilizzare la sonoelastometria, l'iniezione venosa con mezzo di contrasto, l'endomicroscopia confocale.

Colangiopancreatografia **retrograda endoscopica (ERCP)** L'ERCP ha un ruolo terapeutico per alleviare l'ostruzione del dotto biliare. Al di fuori del contesto di emergenza, uno stent biliare dovrebbe essere inserito solo dopo uno studio di imaging trasversale completo e dovrebbe idealmente essere discusso durante la riunione MTB con endoscopisti e chirurghi specializzati. In caso di dubbi sulla natura o sulla resecabilità del tumore, dovrebbe essere preferito uno stent metallico biliare corto e coperto.

Il ruolo della **18FDG-PET** nella gestione dei pazienti con PDAC rimane controverso.

Laparoscopia La laparoscopia consente il rilevamento e la biopsia di piccole metastasi peritoneali e/o epatiche che porterebbero a riconsiderare la strategia terapeutica in un numero limitato di pazienti con tumore presumibilmente resecabile dopo una rigorosa valutazione di imaging. La laparoscopia può essere considerata nel seguente casi:

- prima della resezione di un tumore voluminoso nel corpo o nella coda, e/o
- in caso di livelli sierici elevati di CA19-9 (cut off >130-400 U/mL), o
- quando è proponibile una terapia neoadiuvante o di induzione.

GASTROENTEROLOGIA

Il Gastroenterologo è impegnato nello screening per il cancro al pancreas che dovrebbe essere preso in considerazione: nei pazienti ritenuti ad alto rischio, compresi i parenti di primo grado di pazienti con cancro al pancreas con almeno due parenti geneticamente imparentati affetti. Lo screening del cancro al pancreas dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti con sindromi genetiche associate ad un aumentato rischio di cancro al pancreas, inclusi tutti i pazienti con sindrome di Peutz-Jeghers, pancreatite ereditaria, pazienti con mutazione del gene CDKN2A e pazienti con uno o più parenti di primo grado con cancro al pancreas con

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

sindrome di Lynch e mutazioni nei geni BRCA1, BRCA2, PALB2 e ATM. Dovrebbero essere presi in considerazione i test genetici e la consulenza per i parenti con cancro al pancreas familiare che possono essere sottoposti a sorveglianza. Una mutazione germinale positiva è associata ad un aumentato rischio di progressione neoplastica e può anche portare allo screening per altri tumori associati rilevanti. La partecipazione a un registro dovrebbe essere perseguito quando possibile per i pazienti ad alto rischio sottoposti a screening per il cancro al pancreas. Lo screening per il cancro al pancreas nei soggetti ad alto rischio dovrebbe iniziare all'età di 50 anni, o 10 anni prima dell'età iniziale di insorgenza familiare. Lo screening dovrebbe essere iniziato all'età di 40 anni nei portatori di mutazioni CKDN2A e PRSS1 con pancreatite ereditaria e all'età di 35 anni nel contesto della sindrome di Peutz-Jeghers. La risonanza magnetica per immagini e l'ecoendoscopia (EUS) dovrebbero essere utilizzate in combinazione come modalità di screening preferite nei soggetti sottoposti a screening per tumore al pancreas. Le neoplasie pancreatiche target rilevabili sono l'adenocarcinoma duttale pancreatico in stadio I resecabile e le neoplasie precursori ad alto rischio, come le neoplasie mucinose papillari intraduttali con displasia di alto grado e alcune neoplasie intraepiteliali pancreatiche. Intervalli di screening di 12 mesi dovrebbero essere considerati quando non ci sono lesioni pancreatiche rilevanti, con intervalli ridotti e/o l'esecuzione di EUS in 6-12 mesi per lesioni determinate a basso rischio. La valutazione EUS deve essere eseguita entro 3-6 mesi per lesioni indeterminate ed entro 3 mesi per lesioni ad alto rischio, se non è pianificata la resezione chirurgica. Il diabete di nuova insorgenza in un individuo ad alto rischio dovrebbe portare a ulteriori studi diagnostici o modificare l'intervallo di sorveglianza. Le decisioni relative alla terapia mirata ai risultati anomali rilevati durante lo screening dovrebbero essere prese da un team multidisciplinare dedicato insieme all'individuo ad alto rischio e alla sua famiglia. I medici dovrebbero prendere in considerazione l'interruzione dello screening per il cancro al pancreas nei soggetti ad alto rischio quando hanno maggiori probabilità di morire per cause non correlate al cancro del pancreas a causa di comorbidità e/o non sono candidati alla resezione del pancreas. I limiti dei potenziali rischi dello screening per il cancro del pancreas dovrebbero essere discussi con i pazienti prima di iniziare un programma di screening.

Forme genetiche

La suscettibilità genetica rappresenta circa il 5%-10% del PDAC

I tumori pancreatici familiari (FPC) sono definiti da ≥ 2 parenti di primo grado con PDAC confermato o ≥ 3 casi nello stesso ramo familiare indipendentemente dal grado di relazione ed età di insorgenza. Il rischio teorico di PDAC nei parenti aumenta a seconda del numero di casi in famiglia. Nessuna mutazione germinale è identificata in circa l'85% dei casi di FPC (aggregazione familiare non sindromica); in alternativa, mutazioni germinali (BRCA1/2, ATM, PALB2, MLH1, CDKN2A e TP53) possono essere riscontrate in pazienti senza storia familiare.

Screening. Lo scopo dello screening PDAC è quello di rilevare lesioni precancerose suscettibili di trattamento chirurgico curativo e quindi solo in individui idonei per la chirurgia. Si applica agli individui con un rischio teorico cumulativo di PDAC $>5\%$ nel corso della vita o un rischio relativo stimato [RR] ≥ 5 :

- avere ≥ 2 parenti con PDAC di cui ≥ 1 di primo grado
- portare una mutazione germinale di un gene predisponente e avere ≥ 2 parenti con PDA Cor ≥ 1 al primo grado;
- qualsiasi paziente con sindrome di Peutz-Jeghers, indipendentemente dalla storia familiare. Questi individui dovrebbero essere discussi al MTB per il rapporto beneficio/rischio e delle modalità di eventuale screening, in conformità con le raccomandazioni internazionali CAPS.

In tutti i casi, la gestione dei soggetti a rischio deve includere la correzione dei cofattori di rischio (fumo, sovrappeso o diabete), e tenere conto della loro aspettativa di vita e operabilità, nonché dell'accettabilità psicologica dello screening, una volta spiegata i suoi limiti e le sue incertezze riguardanti la sua efficacia.

Drenaggio biliare

L'ERCP preoperatoria con stenting biliare non è sistematica poiché aumenta il tasso di complicanze infettive. Se eseguito, l'uso di uno stent metallico corto è da preferire a quello plastico. Il drenaggio biliare preoperatorio è considerato in caso di:

- colangite,

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

- livello di bilirubina >250 mol/L,
- trattamento neoadiuvante o
- intervento chirurgico ritardato (>4 settimane).

DIAGNOSI PATOLOGICA

Il sito del tumore più accessibile dovrebbe essere biopsiato (classicamente, il pancreas o il fegato); L'EUS dovrebbe essere preferita alla via transperitoneale (sotto controllo MDCT) per la biopsia del pancreas in assenza di metastasi facilmente accessibili (ad esempio tumore localmente avanzato o piccole lesioni epatiche). Una biopsia tumorale è indicata in tre situazioni:

- diagnosi dubbia vs. lesione benigna o altra neoplasia (es. tumore neuroendocrino);
- tumore non resecabile, per accertare la malignità prima di iniziare la chemioterapia;
- tumore potenzialmente resecabile, quando si considera il trattamento neoadiuvante.

Classificazione

La classificazione utilizza il TNM UICC o AJCC del 2017 (8a versione).

I linfonodi regionali per i tumori sviluppati nella testa pancreatica e nel processo uncinato sono definiti come quelli lungo il dotto biliare comune, l'arteria epatica comune, la vena porta (PV), i vasi pilorici, anteriori e posteriori ai vasi pancreatico-duodenali e lungo la vena mesenterica superiore. SMV) e il bordo laterale destro dell'arteria mesenterica superiore (SMA) (AJCC 2017). Allo stesso modo, i linfonodi regionali potrebbero non essere gli stessi per i tumori del corpo prossimale e della coda. Classicamente, sono definiti come quelli lungo l'arteria epatica comune, l'asse celiaco, l'arteria splenica e l'ilo splenico (AJCC2017). Il grado di coinvolgimento vascolare dovrebbe essere valutato durante l'incontro MTB con esperti radiologi, chirurghi e oncologi, gastroenterologi, oncologi radioterapisti. Nel caso di neoplasia mucinosa intraduttale maligna (IPMN), l'interessamento vascolare potrebbe essere sovrastimato. Non tutte le estensioni vascolari sono sinonimo di non resecabilità. In particolare, l'invasione dell'arteria e/o della vena splenica non è controindicazione alla resezione chirurgica per tumori del corpo o della coda del pancreas. L'invasione dei linfonodi peri-pancreatici è un fattore prognostico negativo indipendente per la sopravvivenza, **non** controindica la resezione chirurgica. Al contrario, il coinvolgimento dei linfonodi distanti (ad esempio radice del mesentere dell'intestino tenue, retroperitoneo o spazio inter-aorto-cavale) è un fattore prognostico negativo e dovrebbe controindicare una strategia chirurgica iniziale.

Stratificazione prognostica

Tumori resecabili

La prognosi è determinata principalmente da fattori correlati al tumore (diametro, differenziazione, coinvolgimento linfonodale e/o margini) e dalla somministrazione di chemioterapia adiuvante. L'età stessa non è un criterio nella selezione dei pazienti per la chirurgia. Gravi comorbidità, ECOG PS >2 o grave malnutrizione nonostante un'ottimale terapia di supporto possono precludere una resezione altrimenti tecnicamente possibile.

Tumori metastatici

I fattori legati al paziente e al carico tumorale giocano un ruolo prognostico importante. Condizione generale alterata (ECOG PS ≥2), età >65 anni, albuminemia <35 g/L, ridotta qualità della vita, presenza di metastasi sincrone e loro localizzazione nel fegato, numero di siti metastatici, livelli sierici elevati di CA19-9 e neutrofilo-rapporto tra linfociti e linfociti sono negativamente associati alla sopravvivenza

ANATOMIA PATOLOGICA

In fase bioptica utilizzare la classificazione WHO 2019 dei tumori del pancreas. Dove necessario, caratterizzare immunofenotipicamente la neoplasia e prevedere approfondimento diagnostico prognostico-predittivo con analisi immunoistochimica (MMR) e biomolecolare

Del pezzo operatorio da resezione chirurgica occorre descrivere:

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

-tipo di campione (DCP, coda del pancreas, altro) -sede del tumore

-dimensioni del tumore

-distanza del tumore dai margini

-tipo di tumore (usare la classificazione della WHO.)

La precisa definizione e valutazione dei margini di resezione chirurgica rappresenta un punto cruciale per la corretta stadiazione della neoplasia. I margini di resezione comprendono:

- trancia di resezione della via biliare principale;
- trancia di resezione del pancreas;
- trancia di resezione duodenale prossimale in caso di DCP con conservazione del piloro;
- margine di resezione retro-peritoneale.

La trancia di resezione chirurgica della via biliare principale e del pancreas dovrebbero essere esaminate in sede intraoperatoria su sezioni al criostato; l'eventuale positività deve, infatti, suggerire l'ampliamento del margine di exeresi. Il margine di resezione retroperitoneale viene definito come il tessuto adiposo peripancreatico localizzato posteriormente e lateralmente all'arteria mesenterica superiore e macroscopicamente identificato sul pezzo operatorio in corrispondenza di una ristretta area, a maggior asse longitudinale, in corrispondenza della quale la superficie posteriore della testa pancreatico appare cruentata chirurgicamente. A causa della difficoltà di identificarlo su sezioni istologiche, la sua superficie dovrebbe essere colorata con inchiostro di china prima della fissazione del pezzo operatorio in formalina e successivamente campionato in toto mediante prelievi seriati e condotti perpendicolarmente all'asse principale del margine stesso. L'infiltrazione carcinomatosa nello spazio retro-peritoneale rappresenta la sede elettiva di diffusione del carcinoma duttale.

ESAME MICROSCOPICO Occorre descrivere:

-tipo istologico (classificazione WHO)

-grado istologico

-massima infiltrazione tumorale della parete

-invasioni vasculo-linfatiche

-stato dei margini

-numero di linfonodi e numero di metastasi linfonodali

-stadiazione sec. TNM

-Tipo istologico Classificazione WHO 2019 dei tumori del pancreas esocrino:

Epiteliali Benigni e Precursori

Cistoadenoma sieroso NAS

Cistoadenoma sieroso macrocistico (oligocistico)

Adenoma sieroso soildo

Neoplasia cistica sierosa associato a sindrome di Von Hippel-Lindau

Neoplasia mista sierosa-neuroendocrina

Cistadenocarcinoma sieroso NAS

Neoplasia intraepiteliale ghiandolare di basso grado

Neoplasia intraepiteliale ghiandolare di alto grado

IPMN con displasia di basso grado

IPMN con displasia di alto grado

IPMN con carcinoma invasivo associato

IPON (neoplasia intraduttale papillare oncocitaria) NAS

IPON con carcinoma invasivo associato

Neoplasia intraduttale tubulopapillare

Neoplasia intraduttale papillare con carcinoma invasivo associato

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

Neoplasia mucinosa cistica con displasia di basso grado
Neoplasia mucinosa cistica con displasia di alto grado
Neoplasia mucinosa cistica con carcinoma invasivo associato

Epiteliali maligni

Adenocarcinoma duttale NAS
 Carcinoma colloide
 Carcinoma scarsamente coesivo
 Carcinoma a cellule ad anello con castone
 Carcinoma midollare NAS
 Carcinoma adenosquamoso
 Carcinoma epatoide
 Carcinoma a grandi cellule con fenotipo rabdoide
 Carcinoma indifferenziato NAS
 Carcinoma indifferenziato con cellule osteoclasto-simili
Carcinoma a cellule acinari
 Cistoadenocarcinoma a cellule acinari
 Carcinoma misto acinare-neuroendocrino
 Carcinoma misto acinare endocrino duttale
 Carcinoma misto acinare duttale
Pancreatoblastoma
Naoplasia solida pseudopapillare del pancreas
 Naoplasia solida pseudopapillare con carcinoma di alto grado

Neoplasie pancreatiche neuroendocrine

Microadenoma neuroendocrino pancreatico
Tumore neuroendocrino NAS
 Tumore neuroendocrino grado 1
 Tumore neuroendocrino grado 2
 Tumore neuroendocrino grado 3
Tumore neuroendocrino non funzionante
 Tumore neuroendocrino pancreatico oncocitico non funzionante
 Tumore neuroendocrino pancreatico pleomorfo non funzionante
 Tumore neuroendocrino pancreatico a cellule chiare non funzionante
 Tumore neuroendocrino pancreatico cistico non funzionante

Tumori neuroendocrini pancreatici funzionanti

Insulinoma
Gastrinoma
VIPoma
Glucagonoma
Somatostatina
Tumore produttore ACTH
Carcinoide a cellule enterocromaffini

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

Tumore produttore serotonina

Carcinoma neuroendocrino NAS

Carcinoma neuroendocrino a grandi cellule

Carcinoma neuroendocrino a piccole cellule

Neoplasia mista neuroendocrina-non neuroendocrina (MINEN)

Carcinoma misto acinare-endocrino

Carcinoma misto acinare-neuroendocrino

Carcinoma misto acinare-endocrino-duttale

Stadiazione patologica (pTNM) per i tumori del pancreas endocrino ed esocrino UICC 2017 - Eighth Edition

Pancreas

TNM Classificazione Clinica

T – Tumori primitivo.

Tx: tumore primitivo non definibile

T0: tumore primitivo non evidenziabile

Tis: carcinoma in situ

T1: tumore limitato al pancreas di dimensione massima ≤ 2 cm

T1a Tumore di dimensioni massime inferiori 0.5 cm

T1b Tumore di dimensioni massime tra 0.5 cm e 1 cm

T1c Tumore di dimensioni massime tra 1 cm e 2 cm

T2: tumore limitato al pancreas, di dimensione superiore a 2 cm ma inferiore a 4 cm

T3: tumore limitato al pancreas, di dimensione superiore a 4 cm

T4: tumore che infiltra il tronco celiaco o l'arteria mesenterica superiore e/o l'arteria epatica comune

Note Tis include la classificazione 'PanIN-III'

N – Linfonodi regionali

- Nx: linfonodi regionali non valutabili
- N0: linfonodi regionali esenti da metastasi
- N1: metastasi presenti da 1 a 3 linfonodi regionali
- N2: metastasi presenti in oltre 4 linfonodi regionali

M – Metastasi a Distanza

- M0: metastasi a distanza assenti
- M1: metastasi a distanza

Stadio

Stadio 0 Tis N0 M0

Stadio IA T1 N0 M0

Stadio IB T2 N0 M0

Stadio IIA T3 N0 M0

Stadio IIB T1, T2, T3 N1 M0

Stadio III T1, T2, T3 N2 M0 T4 ogni N M0

Stadio IV ogni T ogni N M1

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

CHIRURGIA

Dopo un'attenta valutazione pre-terapeutica, solo il 15-20% dei pazienti è candidato alla resezione chirurgica. L'obiettivo principale della chirurgia è ottenere una resezione R0 potenzialmente curativa. Per ottimizzare la possibilità di raggiungere questo obiettivo, deve essere eseguita entro 4 settimane dall'ultima scansione MDCT. Il workup iniziale deve identificare e valutare:

- possibili controindicazioni: metastasi a distanza, controindicazioni tecniche o comorbidità gravi;
- il rischio di mortalità postoperatoria;
- le possibilità di resezione R0 (resecabile in anticipo rispetto a tumore borderline che richiede terapia di induzione);
- gestione ottimale dell'ittero e dello stato nutrizionale.

Il tipo di resezione chirurgica è determinata dalla localizzazione e dall'estensione del tumore. Per il PDAC della testa pancreatico, la pancreaticoduodenectomia (PD) è la procedura standard. Si raccomanda la dissezione di più di 15 linfonodi e la resezione della lamina retroportale che espone il bordo destro della SMA.

Chirurgia più aggressiva (es. linfadenectomia estesa e/o resezione arteriosa) non migliora la sopravvivenza a lungo termine e non è raccomandata. La conservazione del piloro non ha influenza prognostica negativa. Il prelievo inter-aortico-cavale con l'esame della sezione al congelatore è un'opzione. La presenza di un'arteria epatica destra o di un legamento arcuato mediano non controindica in modo definitivo un tentativo di resezione, ma deve essere rilevata preoperatoriamente. I PDAC del corpo o della coda del pancreas vengono resecati mediante splenopancreasectomia sinistra (LSP), che deve essere eseguito da destra a sinistra con approccio RAMPS (splenectomia pancreatico modulare radicale anterograda) e con dissezione di $\geq 15-20$ linfonodi. Le indicazioni per l'esecuzione di una pancreatectomia totale sono limitate a:

- IPMN diffuso degenerato,
- o secondo tumore PDAC (o più raramente una singola recidiva locoregionale) localizzato al residuo pancreatico.

L'approccio mini-invasivo (laparoscopico o robotico) non è ancora considerato uno standard. L'esame estemporaneo al congelatore è sistematico per escludere un'invasione dei margini e possibilmente ampliare la resezione chirurgica. Per la definizione di un R0 la resezione, la cui frequenza è stata sovrastimata in passato, richiede un attento esame dei tre margini di resezione (SMV/PV, SMA e margine posteriore) compresa la marcatura multicolore da parte del chirurgo. La resezione R0 dovrebbe essere definita come clearance (distanza cellula tumorale-margine) >1 mm. Il campione chirurgico dovrebbe essere classificato secondo l'OMS 2010 e l'AJCC 2017.

TERAPIA MEDICA

Terapia adiuvante

I pazienti affetti da adenocarcinoma duttale del pancreas resecato R0-R1 in stadio I-III con performance status (PS) secondo Karnofsky di almeno 50% che non abbiano ricevuto un trattamento preoperatorio hanno indicazione alla valutazione di un trattamento chemioterapico adiuvante per la durata complessiva di sei mesi, in assenza di controindicazioni. Il trattamento dovrebbe essere iniziato prima possibile una volta raggiunto il completo recupero dall'intervento e comunque non oltre le 12 settimane dalla resezione chirurgica. Dopo la chirurgia pancreatico e prima dell'avvio della chemioterapia adiuvante è opportuno programmare una TC torace-addome con e senza mdc concomitante a dosaggio del Ca 19.9, per identificare eventuali residui macroscopici di malattia o progressioni precoci a distanza [1-3].

Diversi sono i regimi chemioterapici studiati negli anni.

Lo studio randomizzato ESPAC 1 ha valutato l'efficacia della chemioterapia (CT) sistemica (5-fluorouracile -5FU- in infusione continua) rispetto al solo follow-up post-chirurgico con evidenza di un vantaggio statisticamente significativo in sopravvivenza globale (OS) nei pazienti sottoposti a chemioterapia sistemica (20.1 vs 15.5 mesi) [4]. Nello studio è stato valutato anche il possibile ruolo dei trattamenti combinati CTRT che verrà preso in esame nel capitolo dedicato alla terapia radiante.

Lo studio CONKO-001 ha valutato CT con gemcitabina per 6 mesi post-chirurgia rispetto alla sola chirurgia con evidenza di sopravvivenza libera da recidiva (DFS) significativamente superiore rispetto alla sola chirurgia (13.4 vs

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

6.7 mesi); inoltre è stato evidenziato un miglioramento statisticamente significativo per il braccio sperimentale in OS a 10 anni del 12.2% vs 7.7%, indipendentemente dallo stato dei margini (R0/1), dallo stato linfonodale e dalla dimensione tumorale [5].

Lo studio di fase III ESPAC-3 ha confrontato i due regimi precedenti (gemcitabina e 5-FU) con evidenza di OS mediane sovrapponibili (rispettivamente di 23.6 e 23 mesi), così come anche DFS e qualità di vita [6].

Più recentemente, lo studio ESPAC-4 ha valutato una terapia adiuvante con gemcitabina associata a capecitabina rispetto a sola gemcitabina. La terapia di combinazione è risultata associata ad un vantaggio in mOS (28.0 versus 25.5 mesi) con RFS mediane sovrapponibili (rispettivamente 13.9 mesi versus 13.1 mesi) [7].

Infine, il più recente studio francese di fase III PRODIGE24/ACCORD6 di fase III ha randomizzato pazienti radicalmente operati per adenocarcinoma pancreatico (R0/R1), con un PS superiore al 70% ed età compresa tra 18 e 79 anni a ricevere un trattamento adiuvante secondo schema FOLFIRINOX modificato (5 fluorouracile, irinotecan, oxaliplatino) vs gemcitabina in monoterapia per 6 mesi. La gemcitabina era somministrata secondo la schedula classica (1000 mg/mq 1,8,15 ogni 28 giorni), mentre il braccio mFOLFIRINOX prevedeva una riduzione di dose dell'irinotecan (eseguita dopo un'analisi di sicurezza prevista nel protocollo) e l'omissione del bolo di 5-FU rispetto alla schedula originale (oxaliplatino 85 mg/mq, leucovorin 400 mg/mq, irinotecano 150 mg/mq e 5FU 2400 mg/mq in infusione continua per 46 ore, ogni 14 giorni). La sopravvivenza mediana libera da malattia (DFS) è stata di 21.6 mesi nel gruppo mFOLFIRINOX e 12.8 mesi nel gruppo gemcitabina (HR 0.58), con un tasso di sopravvivenza libera da malattia a 3 anni del 39.7% versus 21.4% rispettivamente. La OS mediana è stata di 54.4 mesi nel gruppo mFOLFIRINOX e 35.0 mesi in quello di controllo (HR 0.64), con un tasso di sopravvivenza globale a 3 anni del 63.4% versus 48.6% rispettivamente. La sopravvivenza libera da metastasi (MFS) mediana è risultata 30.4 mesi vs 17.7 mesi (HR 0.59).

Il vantaggio del trattamento con FOLFIRINOX in termini di OS e DFS è stato mantenuto in quasi tutti i sottogruppi di pazienti analizzati. Da segnalare tuttavia come, nei pazienti con età ≥ 70 anni (20.5%), il vantaggio in termini di DFS di mFOLFIRINOX rispetto a gemcitabina non abbia raggiunto la significatività ponendo quindi un caveat sull'utilizzo di questo regime nella popolazione anziana [8].

Pertanto, gli schemi di chemioterapia comunemente utilizzati a scopo adiuvante per sei mesi complessivi di trattamento sono:

- In pazienti fit e selezionati: mFOLFIRINOX (oxaliplatino 85 mg/mq, leucovorin 400 mg/mq, irinotecano 150 mg/mq e 5FU 2400 mg/mq in infusione continua per 46 ore q14)
- In pazienti unfit: l'associazione di gemcitabina/capecitabina (capecitabina 1660 mg/mq per 21 gg seguita da 7 gg di pausa con gemcitabina 1000 mg/mq/settimana per tre settimane ogni 4) oppure gemcitabina in monoterapia (1000 mg/mq gg1, 8, 15 q28)
- Da proporre se disponibile, partecipazione a trial clinico

Terminato il trattamento sistemico, si consiglia ristadiazione con TC torace-addome per escludere una progressione e valutare l'opportunità di eventuali ulteriori trattamenti locoregionali o sistemici.

Terapia neoadiuvante nei pazienti con malattia reseccabile

Secondo le più recenti linee guida nazionali ed internazionali [1-3], si definisce malattia reseccabile un tumore che non abbia contatto con strutture arteriose [asse celiaco (AC), arteria mesenterica superiore (AMS) o arteria epatica comune (AEC)] o venose [vena mesenterica superiore (VMS), vena porta (VP)] o che presenti un coinvolgimento venoso $<180^\circ$ di VMS e/o VP, senza irregolarità o distorsione del loro profilo.

La chirurgia up-front può essere considerata come opzione di prima scelta, seguita da eventuale trattamento adiuvante a cui si rimanda.

Tuttavia, un trattamento neoadiuvante può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione per migliorare gli outcomes chirurgici e oncologici [1] dopo discussione multidisciplinare, in particolare in pazienti con caratteristiche di alto rischio definite come CA19.9 elevato, coinvolgimento linfonodale, dimensioni tumorali elevate, eccessiva perdita di peso e/o sintomatologia dolorosa importante [2,3].

Terapia della malattia localmente avanzata potenzialmente reseccabile (borderline-resectable)

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

Per malattia borderline-resectable, si definisce un tumore [1-3]:

- della testa o del processo uncinato del pancreas che:
 - o abbia contatto con AMS <180° o con AEC senza coinvolgimento del tronco celiaco o estensione alla biforcazione dell'arteria epatica e comunque in cui sia sempre possibile una resezione e ricostruzione arteriosa sicura. Infatti, nella pianificazione chirurgica va sempre ricercata la presenza di varianti arteriose anatomiche (es. arteria epatica destra accessoria)
 - o abbia contatto con vena cava inferiore (VCI) o coinvolgimento di VMS/VP > 180° o <180° ma associato a distorsione del contorno venoso o presenza di trombosi venosa, in cui sia sempre possibile una resezione e ricostruzione sicura del vaso
- del corpo-coda del pancreas che:
 - o abbia un contatto con il tripode celiaco <180° o >180° senza coinvolgimento della aorta e dell'arteria gastroduodenale
 - o abbia contatto con VCI o coinvolgimento di VMS/VP > 180° o <180° ma associato a distorsione del contorno venoso o presenza di trombosi venosa, in cui sia sempre possibile una resezione e ricostruzione sicura del vaso

Gli obiettivi della terapia sistemica nella malattia borderline-resectable sono quelli di ottenere una riduzione dimensionale della massa tumorale al fine di incrementare la probabilità di un intervento radicale (R0), selezionare pazienti con biologia aggressiva che potrebbero non beneficiare di un intervento chirurgico upfront e di ridurre il rischio di recidiva a distanza trattando precocemente eventuali micro-metastasi occulte.

Lo stadio di malattia deve essere rivalutato con imaging e Ca19.9 dopo almeno 8-12 settimane dall'inizio del trattamento chemioterapico e ridiscusso in sede multidisciplinare per valutarne le eventuali opzioni chirurgiche. Qualora la malattia non risultasse resecabile alla prima rivalutazione strumentale, il trattamento chemioterapico va proseguito fino ad un massimo di 6 mesi. Qualora invece la malattia risultasse resecabile alla prima rivalutazione, il trattamento chemioterapico andrebbe proseguito, con il medesimo schema, nella fase post-operatoria fino al completamento dei 6 mesi complessivi di terapia.

La scelta del trattamento chemioterapico preoperatorio deve essere basata sulle condizioni cliniche, età e comorbidità del paziente e può prevedere l'impiego di associazioni di farmaci a base di 5-Fluorouracile o gemcitabina.

Una metanalisi condotta da Janssen et al ha recentemente evidenziato un vantaggio rispetto alla chirurgia upfront in termini di tasso di resezioni R0 (83.9%) e sopravvivenza globale (compresa tra 11 e 34.2 mesi) in pazienti con malattia borderline-resectable trattati con FOLFIRINOX neoadiuvante [9].

Dati simili sono disponibili anche riguardo il trattamento preoperatorio con schema gemcitabina + nab-paclitaxel (GnP), con un tasso di resezione R0 pari al 36% e una sopravvivenza mediana tra 14.5 e 27.9 mesi [10].

Non esistono tuttavia studi di confronto diretto che permettano di stabilire lo schema chemioterapico migliore, pertanto, attualmente, entrambi i regimi rappresentano valide alternative terapeutiche in questo setting.

Altro possibile approccio è rappresentato dal trattamento chemio-radioterapico, il cui ruolo verrà preso in esame nel capitolo dedicato alla terapia radiante.

Pertanto, le opzioni attualmente a nostra disposizione sono:

- FOLFIRINOX (5-fluorouracile 400 mg/m² bolo + 2.400 mg/m² in 46h in pompa elastomerica+ irinotecan 180 mg/m² + oxaliplatino 85 mg/m² q14)
- Gemcitabina 1000 mg/m² + nab-paclitaxel 125 mg/m² nei giorni 1, 8, 15 q28.
- Trattamenti combinati chemio-radioterapici

Terapia della malattia localmente avanzata non resecabile

Per malattia localmente avanzata non resecabile si definisce un tumore [1-3]:

- della testa o processo uncinato del pancreas che:

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

- abbia un contatto con AMS o AC >180° o coinvolgimento del primo ramo digiunale di AMS
- abbia un contatto con i primi rami digiunali della VMS o che infilti VMS/VP con distorsione della morfologia o trombosi del lume senza la possibilità tecnica di resezione e ricostruzione vascolare venosa sicura
- del corpo coda del pancreas che:
 - abbia contatto con AMS e AC o AC e aorta
 - infilti VMS/VP con distorsione della morfologia o trombosi del lume senza la possibilità tecnica di resezione e ricostruzione vascolare venosa sicura

Gli obiettivi della terapia sistemica nella malattia localmente avanzata non resecabile sono quelli di rendere ipotizzabile un'eventuale resecabilità chirurgica radicale, inizialmente esclusa, e ritardare la progressione di malattia. Tenuto conto del limitato beneficio ottenibile con i trattamenti standard, qualora le condizioni cliniche del paziente lo permettano, si consiglia l'inserimento del paziente in un trial clinico controllato.

In questo setting risulta ancora più cruciale la ridiscussione multidisciplinare dopo ogni rivalutazione imaging al fine di valutare congiuntamente l'eventuale conversione chirurgica. Se confermata la non resecabilità, in assenza di progressione sistemica, il trattamento chemioterapico dovrebbe essere continuato fino alla comparsa della stessa o allo sviluppo di tossicità severa. Nei pazienti con malattia localmente avanzata non resecabile, liberi da progressione dopo chemioterapia sistemica, può essere valutato anche un trattamento chemio-radioterapico concomitante di consolidamento.

Per quanto riguarda la terapia sistemica, l'efficacia di 6 cicli di terapia di induzione con GnP è stata valutata nello studio di fase 2 LAPACT [11]. Al termine del trattamento, 17 dei 107 pazienti arruolati sono stati sottoposti ad intervento chirurgico (di cui 7 con resezione R0).

Nello studio di fase 2 GISCAD, inoltre, il regime chemioterapico GnP è stato confrontato con gemcitabina single agent mostrando una riduzione del tasso di progressione di malattia a 3 mesi (25.4% vs 45.6%) e migliori outcomes a lungo termine [12]. Tuttavia, il trattamento con gemcitabina single agent, ancora indicato nelle linee guida ESMO come trattamento standard in questo setting [3], rimane un'opzione terapeutica da preferire nei pazienti con scarso performance status.

Il recente studio di fase 3 PRODIGE29-NEOPAN [13] ha invece confrontato il trattamento con FOLFIRINOX vs gemcitabina single agent per una durata complessiva di 6 mesi in pazienti con età <70 anni e buon PS, dimostrando un aumento della PFS (9.7 vs 7.5 mesi), pur in assenza di vantaggi in sopravvivenza globale e con un basso tasso di resezioni (4%).

Gli schemi di chemioterapia comunemente utilizzati sono i seguenti:

- FOLFIRINOX (5-fluorouracile 400 mg/m² bolo + 2.400 mg/m² in 46h in pompa elastomerica+ irinotecan 180 mg/m² + oxaliplatino 85 mg/m² q14) per pazienti con età <70 anni e PS ECOG 0-1
- Gemcitabina + nab-paclitaxel (gemcitabina 1000 mg/m² + nab-paclitaxel 125 mg/m² nei giorni 1, 8, 15 q28)
- Gemcitabina single agent per 6 mesi nei pazienti fragili

Terapia della malattia avanzata

Prima linea

La scelta del trattamento di prima linea nei pazienti affetti da neoplasia pancreatico avanzata deve tenere conto in particolare di età, performance status (PS) e comorbidità.

Nei pazienti con PS 0-1 secondo ECOG (KPS > 70) gli schemi di combinazione gemcitabina/nab-paclitaxel e FOLFIRINOX hanno dimostrato, in studi randomizzati di fase III, un vantaggio statisticamente significativo in termini di PFS, OS e tassi di risposta rispetto alla sola gemcitabina, seppur a scapito di una maggiore tossicità. Ad

oggi non esiste un confronto diretto tra i due regimi citati, pertanto, la scelta si basa sulle caratteristiche del paziente e sulle tossicità trattamento-correlate [1-3].

In particolare, la combinazione di gemcitabina 1000 mg/mq e nab-paclitaxel 125 mg/mq g1,8,15 ogni 28 giorni ha dimostrato un vantaggio di PFS (5.5 vs 7.7 mesi) e OS mediane (8.5 vs 6.7 mesi) rispetto alla sola gemcitabina. I tassi di risposta sono stati maggiori (23% vs 7%), così come le tossicità di grado 3-4 (neutropenia 38%, fatigue 17%, neuropatia periferica 17%, piastrinopenia 13%, anemia 13%) [14].

Nei Pazienti con età ≤ 75 anni lo schema FOLFIRINOX (5-FU 400 mg/mq in bolo seguito da 2400 mg/mq in i.c. di 46 ore, irinotecan 180 mg/mq ed oxaliplatino 85 mg/mq ogni 14 giorni) risulta associato ad un vantaggio in PFS (6.4 vs 3.3 mesi) e OS mediane (11.1 vs 6.8 mesi) rispetto alla sola gemcitabina; anche i tassi di risposta sono risultati maggiori (31.6% vs 9.4%). Da tenere in considerazione l'elevata incidenza di tossicità G3-4 (neutropenia 46% di cui febbrile 5.4%, astenia 24%, vomito 15%, diarrea 13%, neuropatia periferica 9%, piastrinopenia 9%) [15].

Comunemente si preferisce utilizzare lo schema modificato (mFOLFIRINOX) che prevede l'assenza del bolo di 5-FU ed un dosaggio di irinotecano inferiore (150 mg/mq).

Meno utilizzate in pratica clinica le combinazioni di 4 farmaci, opzione da considerare nei pazienti con età ≤ 75 anni e PS 0-1 secondo ECOG.

In linea generale nei pazienti in buone condizioni cliniche si raccomanda di prendere sempre in considerazione, laddove disponibili, trial clinici.

Nei pazienti con PS 2 secondo ECOG (KPS 50-70) in cui non risulta proponibile un trattamento di combinazione, si può considerare gemcitabina in monoterapia (1000 mg/mq g1,8,15 ogni 28 giorni). Tale strategia, confrontata in uno studio di fase III rispetto a 5-FU, ha evidenziato un beneficio clinico maggiore (23.8% vs 4.8%) ed una sopravvivenza mediana di 5.6 vs 4.4 mesi.

Le tossicità di grado 3-4 risultavano inoltre minori rispetto a 5-FU (neutropenia 26%, nausea/vomito 13%, piastrinopenia 10%) [16].

Infine, nei pazienti con KPS < 50 , risulta ragionevole considerare la sola Best Supportive Care, al fine di preservare un'adeguata qualità di vita in relazione al rapporto rischio/beneficio non favorevole di un eventuale trattamento sistemico.

In sintesi, le alternative terapeutiche in prima linea risultano:

- KPS > 70 : gemcitabina/nap-paclitaxel, FOLFIRINOX
- KPS 50-70: gemcitabina
- KPS < 50 : BSC

Linee successive alla prima

Ad oggi non vi è un trattamento standard di seconda linea, la cui scelta deve tener conto dei farmaci somministrati in prima linea (e relative tossicità residue), del PS conservato del paziente e del rapporto rischio/beneficio di un eventuale trattamento.

Le evidenze attualmente a disposizione riguardano studi eterogenei, spesso non randomizzati o basati su dati retrospettivi (studi di fase III sono disponibili solo per combinazioni con oxaliplatino e con dati contrastanti).

Pertanto, si incoraggia, laddove disponibili, l'inclusione in trial clinici.

Nei pazienti pretrattati con gemcitabina e nab-paclitaxel si opterà per schemi a base di fluoropirimidine in associazione ad oxaliplatino o irinotecano. Non vi sono particolari differenze in termini di outcomes tra i due regimi come evidenziato da una recente metanalisi [17].

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

In questo setting si segnala lo studio di fase III che ha confrontato la formulazione liposomiale di irinotecano (Nal-Iri) in associazione a 5-FU rispetto a solo 5-FU con vantaggio in termini di OS mediana (6.2 vs 4.2 mesi); maggiori anche le tossicità di grado 3-4 (neutropenia 27%, fatigue 14%, diarrea 13%, vomito 11%) [18].

Nei pazienti pretrattati con FOLFIRINOX, alternative terapeutiche includono schemi a base di gemcitabina (si ricorda che l'associazione con nab-paclitaxel non risulta essere ad oggi in Italia un'opzione in label in seconda linea) [19].

Consulenza genetica per test gBRCA

Come da linee guida Aiom 2021, nei pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas, indipendentemente dallo stadio di malattia e fino a 74 anni d'età, lo screening per gBRCA può essere preso in considerazione [1].

Nei pazienti con malattia metastatica e mutazione germinale di BRCA1/2 si potrebbe prendere in considerazione un trattamento di prima linea a base di platino in quanto associato a migliori outcomes in termini di sopravvivenza sulla base di recenti metanalisi dei dati di letteratura.

In questa sottopopolazione di pazienti lo studio di fase III POLO ha valutato il ruolo del mantenimento con PARP inibitore (olaparib 300 mg bid) dopo almeno 4 mesi di trattamento di prima linea con platino senza evidenza di progressione. Rispetto al placebo il braccio sperimentale ha dimostrato un vantaggio in PFS mediana (7.4 vs 3.8 mesi); al contrario non è stato dimostrato un vantaggio statisticamente significativo in OS (con un crossover del 27%, il dato di OS mediana aggiustata per lo stesso risultava di 19 vs 18.1 mesi), sebbene la sopravvivenza a 3 anni risulti del 33.9% vs 17.8%. Le tossicità di grado 3-4 sono state maggiori (40 vs 23%) [20,21].

Al momento l'utilizzo di olaparib non risulta rimborsato in Italia.

RADIOTERAPIA

Radioterapia Adiuvante

Nei pazienti affetti da carcinoma del pancreas operato un programma di Radioterapia postoperatoria, generalmente associato ad una chemioterapia ad intento radio sensibilizzante, può essere considerato in pazienti che all'esame istologico postoperatorio, presentano caratteristiche sfavorevoli di malattia e quindi ad alto rischio di recidiva locale.

Le evidenze a disposizione riconoscono come fattori di rischio, da considerare, per un trattamento Radio-Chemioterapico adiuvante i margini di resezione positivi (R1) e/o la presenza di linfonodi patologici (N+).

Obiettivo principale del trattamento è pertanto ridurre il rischio di recidiva loco-regionale di malattia.

La Radio-Chemioterapia generalmente segue un programma di Chemioterapia adiuvante, ed il timing ottimale per l'inizio delle terapie deve essere considerato entro 4-6 settimane dal termine della Chemioterapia previa ristadiatione con TC torace addome con MDC.

Le dosi di Radioterapia post operatoria raccomandate consistono di 45-50.4 Gy in 1.8-2.0 Gy frazione(25-28 fx) sul letto tumorale e le stazioni linfatiche di drenaggio.

Si può prendere in considerazione una dose escalation fino a 54 Gy complessivi, con frazionamento convenzionale sulla aree ad alto rischio (letto tumorale) ponendo massima attenzione a rispettare i constraints di dose su intestino e stomaco (D max 45Gy).

In associazione alla Radioterapia, a scopo radio sensibilizzante, può essere associata un chemioterapia preferibilmente con la Capecitabina alla dose di 825mg/mq Bid durante la Radioterapia, 5 giorni a settimana oppure con la Gemcitabina 300mg/m2 settimanale.

Per la somministrazione della radioterapia è fortemente raccomandata l'impiego di tecniche di radioterapia avanzata come la radioterapia ad intensità modulata statica, ad arco o elicoidale (IMRT, VMAT, TOMO).

Radioterapia Neoadiuvante

Nei pazienti affetti da carcinoma del pancreas borderline resectable ed in alcuni pazienti con malattia localmente avanzata, dopo un programma di chemioterapia di induzione può essere preso in considerazione un programma di Radio-Chemioterapia preoperatoria.

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

Il razionale di questo trattamento combinato, è quello di ottenere un downsizing della malattia, una potenziale riduzione del coinvolgimento vascolare e migliorare la probabilità di ottenere un intervento chirurgico di resezione RO, in particolare sull'asse vascolare.

Presupposto fondamentale per la fase Radio-Chemioterapica è l'assenza di progressione di malattia alla chemioterapia di induzione, pertanto è raccomandata un TC torace addome con MDC prima di iniziare il trattamento.

La dose raccomandata di Radioterapia in questo setting è di 45-50.4Gy 1.8–2.0 Gy frazione(25-28 fx) sulla malattia e le stazioni linfatiche di drenaggio.

Anche in questo scenario ed in particolare nei paziente con malattia localmente avanzata può essere preso in considerazione un sovradosaggio a 54 Gy complessivi sulla malattia.

Alla Radioterapia può essere associata una chemioterapia a scopo radio sensibilizzante preferibilmente con Capecitabina 825mg/md Bid durante la radioterapia, 5 giorni a settimana oppure con Gemcitabina 300mg/m2 settimanale.

Il timing ottimale per l'inizio della Radio-Chemioterapia è entro 4-6 settimane dal termine della Chemioterapia

Per la somministrazione della radioterapia è fortemente raccomandato l'impiego di tecniche di radioterapia avanzate come la radioterapia ad intensità modulata statica, ad arco o elicoidale (IMRT, VMAT, TOMO).

In questo setting di pazienti in alternativa alla Radio-Chemioterapia, può essere presa in considerazione l'impiego della Radioterapia Stereotassica SBRT sulla lesione tumorale pancreatica, sempre sequenziale ad un programma di Chemioterapia.

Poiché la SBRT non tratta le stazioni linfonodali elettive la sua indicazione potrebbe essere considerata per i pazienti che non presentano evidenza di linfonodi patologici, quando non ce' franca invasione della mucosa gastrointestinale e con malattia di ≤6 cm.

La dose raccomandata è di 30Gy in 5 frazioni (6 Gy frazione) con eventuale dose escalation fino 40Gy (8Gy frazione) a livello della area di contatto della malattia con i vasi.

Per la pianificazione del trattamento SBRT è raccomandato l'impiego della TC 4D (o scansioni TC al termine dell'inspirazione ed espirazione) per valutare l'organ motion legato alla respirazione, e l'impiego di immagini di fusione TC-RMN per migliorare l'accuratezza del contouring del target (sono raccomandate sequenze pesate T1-w con Gadolinio, T2-w e STIR) la PET/TC può essere utilizzata per una migliore definizione dei targets.

Per una migliore definizione del volume bersaglio è consentito l'impiego di fiducial marker.

Il timing ottimale per valutare la risposta alla Radio Chemioterapia o alla SBRT è a 4-6 settimane dal termine dei trattamenti.

Radioterapia Definitiva

Nei pazienti con carcinoma del pancreas localmente avanzato non resecabile, per i quali non è possibile considerare un approccio chirurgico, per estensione e rapporti di malattia con i vasi, la Radio-Chemioterapia definitiva o la SBRT, dopo un programma di chemioterapia rappresentano una possibile opzione.

In questo caso l'obiettivo principale è ritardare la progressione di malattia.

La Radio-Chemioterapica o la SBRT possono essere prese in considerazione nei paziente con assenza di progressione di malattia a distanza, dopo la chemioterapia, e con malattia primitiva stabile o in risposta ma non suscettibile di intervento chirurgico per estensione o coinvolgimento vascolare oppure per comorbidità importanti che precludano la possibilità di eseguire l'intervento chirurgico stesso.

E' possibile inoltre considerare un trattamento Radio-Chemioterapico definitivo nei paziente che presentano una progressione di malattia locale di malattia durante la chemioterapia in assenza di malattia a distanza.

Per i pazienti con malattia localmente avanzata la dose di radioterapia di riferimento è di 45-54Gy con frazionamento convenzionale 1,8-2 Gy frazione.

Nei pazienti anziani con malattia localmente avanzata non resecabile, con performance status non ottimale, è possibile considerare un programma di Radioterapia con ipofrazionamento moderato (15 sedute).

Per la SBRT 30Gy in 5 frazioni (6 Gy frazione) con eventuale dose escalation fino 40Gy (8Gy frazione) a livello della area di contatto della malattia con i vasi.

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

Alla Radioterapia può essere associata una chemioterapia a scopo radio sensibilizzante preferibilmente con Capecitabina 825mg/md Bid durante la radioterapia, 5 giorni a settimana oppure con Gemcitabina 300mg/m2 settimanale.

Il timing ottimale per l'inizio della Radio-Chemioterapia e della SBRT è entro 4-6 settimane dal termine della Chemioterapia.

Per la somministrazione della radioterapia è fortemente raccomandato l'impiego di tecniche di radioterapia avanzate come la radioterapia ad intensità modulata statica, ad arco o elicoidale (IMRT, VMAT, TOMO, SBRT) con pianificazione con TC 4D (o scansioni TC al termine dell'inspirazione ed espirazione) per valutare l'organ motion legato alla respirazione, e l'impiego di immagini di fusione TC-RMN per migliorare l'accuratezza del contouring del target (sono raccomandate sequenze pesate T1-w con Gadolinio, T2-w e STIR).

La PET/TC può essere utilizzata per una migliore definizione del volume bersaglio.

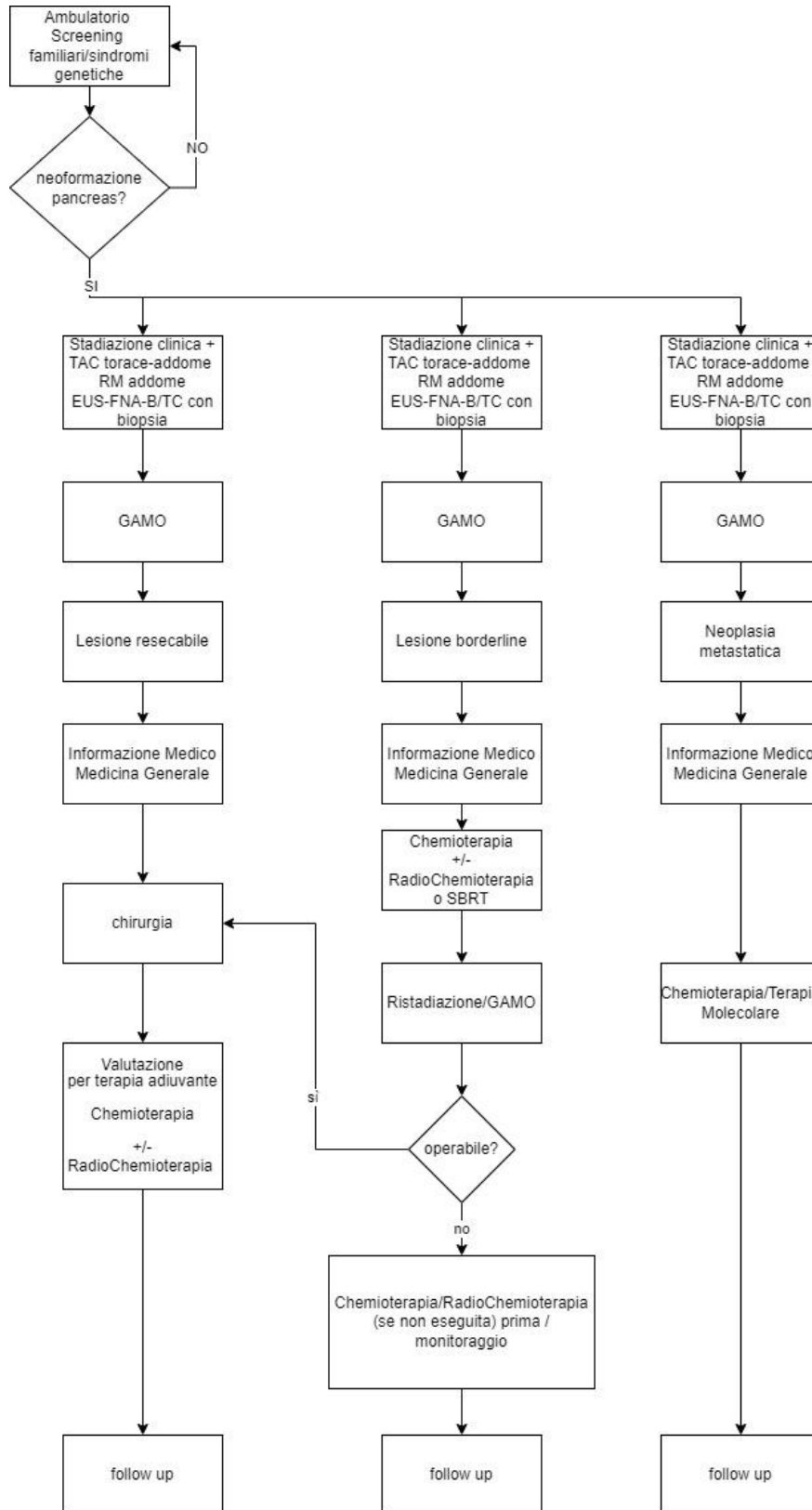
Radioterapia Palliativa

Nei pazienti con carcinoma del pancreas metastatico un programma di radioterapia palliativa può essere preso in considerazione per il controllo dei sintomi correlati al tumore primitivo oppure alle sedi metastatiche.

Per il trattamento del dolore causato dal tumore primitivo (infiltrazione celiaca) le dose di radioterapia da considerare sono di 30Gy/10f oppure di 20/5f.

Per il trattamento delle sedi di malattia metastatica sintomatiche, i frazionamenti di radioterapia di riferimento sono di 30Gy/10f, 20Gy/5f e 8Gy/1f a seconda del carico di malattia e del performance status del paziente.

7 Fasi del PDTA



La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

8 Revisione del PDTA e indicatori

Il presente documento è soggetto a revisione biennale o, quando necessario, coerentemente con l'evoluzione delle linee-guida in ambito nazionale e internazionale.

Annualmente vengono misurati, analizzati e discussi gli indicatori di processo ed esito definiti:

N°	NOME INDICATORE	FASE PDTA	FONTE INFORMATIVA DATI	Risultato atteso SOGLIA	REFERENTE	RAZIONALE
1	Numero soggetti arruolati in studi traslazionali	Ricerca	Agenda MDT	> 20/anno	Case Manager	Attività di ricerca clinica-traslazionale del MDT
2	Complicanze: perforazioni emorragia	Indicatori di qualità	S.O.C Gastroenterologia	<0.1%	S.O.C Gastroenterologia	Qualità della prestazione
3	% referti che riportano un numero di linfonodi > 14:	Stadiazione	Anatomia Patologica	>97%	S.O.C Anatomia Patologica	Stadiazione
4	Tempo di risposta diagnostica dopo chirurgia <15 giorni	Stadiazione	Anatomia Patologica	> 90%	S.O.C Anatomia Patologica	Stadiazione
5	Complicanze post-operatorie che hanno richiesto un re-intervento	Chirurgia	SDO	< 10%	U.O. Chirurgia	Qualità dell'intervento chirurgico

9 Destinatari, distribuzione ed accessibilità

Il presente documento è rivolto a tutti i professionisti sanitari che, ai vari livelli dell'articolazione sanitaria, sono coinvolti nel percorso di diagnosi, trattamento e assistenza del paziente affetto da neoplasia maligna del pancreas esocrino.

10 Documenti di riferimento

- Linee Guida nazionali (AIGO, AIOM, AIRO) e internazionali (NCCN, ESMO);
- Registro Tumori AIRTUM e regione FVG;
- Bibliografia Oncologia Medica
 1. Linee guida AIOM, Carcinoma del pancreas esocrino 2021
 2. NCCN guidelines, Pancreatic Adenocarcinoma, Version: 2.2022
 3. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, Seufferlein T, Haustermans K, Van Laethem JL, Conroy T, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5: v56-68.
 4. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H et al. A Randomized Trial of Chemoradiotherapy and Chemotherapy after Resection of Pancreatic Cancer. N Engl J Med 2004; 350:1200-1210, March 18, 2004
 5. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. JAMA. 2013 Oct 9;310(14):1473-81

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

6. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al.: Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: A randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:1073–1081.
7. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ganeh P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*, Vol 389, 10073,1011–1024, March 2017
8. Conroy T, Hammel P, Hebba M et al. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2395-2406
9. Janssen QP, Buettner S, Suker M, Beumer BR, Addeo P, Bachellier P, et al. Neoadjuvant FOLFIRINOX in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Patient-Level Meta-Analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2019; 111:782–94.
10. Damm M, Efremov L, Birnbach B, Terrero G, Kleeff J, Mikolajczyk R, et al. Efficacy and Safety of Neoadjuvant Gemcitabine Plus Nab-Paclitaxel in Borderline Resectable and Locally Advanced Pancreatic Cancer—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers* 2021; 13:4326.
11. Philip PA. Nab-paclitaxel plus gemcitabine in patients with locally advanced pancreatic cancer (LAPACT): a multicentre, open-label phase 2 study n.d.:10.
12. Cascinu S. Nab-paclitaxel/gemcitabine combination is more effective than gemcitabine alone in locally advanced, unresectable pancreatic cancer - A GISCAD phase II randomized trial. *Eur J Cancer* 2021:8
13. Ducreux M. PRODIGE 29-UCGI 26(NEOPAN): A phase III randomised trial comparing chemotherapy with folfirinor or gemcitabine in locally advanced pancreatic carcinoma (LAPC) n.d.;Annals of Oncology (2022) 33 (suppl_7): S592-S598. 10.1016/annonc/annonc1067.
14. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1691-1703.
15. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(19):1817-1825.
16. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*. 1997;15(6):2403-2413.
17. Petrelli F, Inno A, Ghidini A, et al. Second line with oxaliplatin- or irinotecan-based chemotherapy for gemcitabine-pretreated pancreatic cancer: A systematic review. *Eur J Cancer*. 2017;81:174-182.
18. Wang-Gillam A, Hubner RA, Siveke JT, et al. NAPOLI-1 phase 3 study of liposomal irinotecan in metastatic pancreatic cancer: Final overall survival analysis and characteristics of long-term survivors. *Eur J Cancer*. 2019;108:78-87.
19. Viaud J, Brac C, Artru P, et al. Gemcitabine as second-line chemotherapy after Folfirinor failure in advanced pancreatic adenocarcinoma: A retrospective study. *Dig Liver Dis*. 2017;49(6):692-696
20. Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(4):317-327. doi:10.1056/NEJMoa1903387
21. Kindler HL, Hammel P, Reni M, et al. Overall Survival Results From the POLO Trial: A Phase III Study of Active Maintenance Olaparib Versus Placebo for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40(34):3929-3939.

- Bibliografia Oncologia Radioterapica

1. Manisha Palta, Devon Godfrey, Karyn A. Goodman, Sarah Hoffe, Laura A. Dawson, David Dessert, William A. Hall, Joseph M. Herman, Alok A. Khorana, Nipun Merchant, Arti Parekh, Caroline Patton, Joseph M. Pepek, Joseph K. Salama, Richard Tuli, Albert C. Koong, Radiation Therapy for Pancreatic Cancer: Executive Summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline, Practical Radiation Oncology, Volume 9, Issue 5,2019,Pages 322-332,ISSN 1879-8500,https://doi.org/10.1016/j.prro.2019.06.016.
2. Mukherjee S, Hurt CN, Bridgewater J, Falk S, Cummins S, Wasan H, Crosby T, Jephcott C, Roy R, Radhakrishna G, McDonald A, Ray R, Joseph G, Staffurth J, Abrams RA, Griffiths G, Maughan T. Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Apr;14(4):317-26. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70021-4. Epub 2013 Mar 6. PMID: 23474363; PMCID: PMC3620899

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

- Documenti rilevanti per la Ricerca Clinica e Traslazionale
Studi Clinici in corso approvati dal Comitato Etico-CRO

11 Specifiche attuale revisione

N° revisione	0
Data revisione	21/06/2023
Redazione	GAMO APPARATO DIGERENTE
Verifica	BELLUCO CLAUDIO, CANNIZZARO RENATO
Approvazione	TRUA NELSO
Note di revisione	Prima emissione

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione